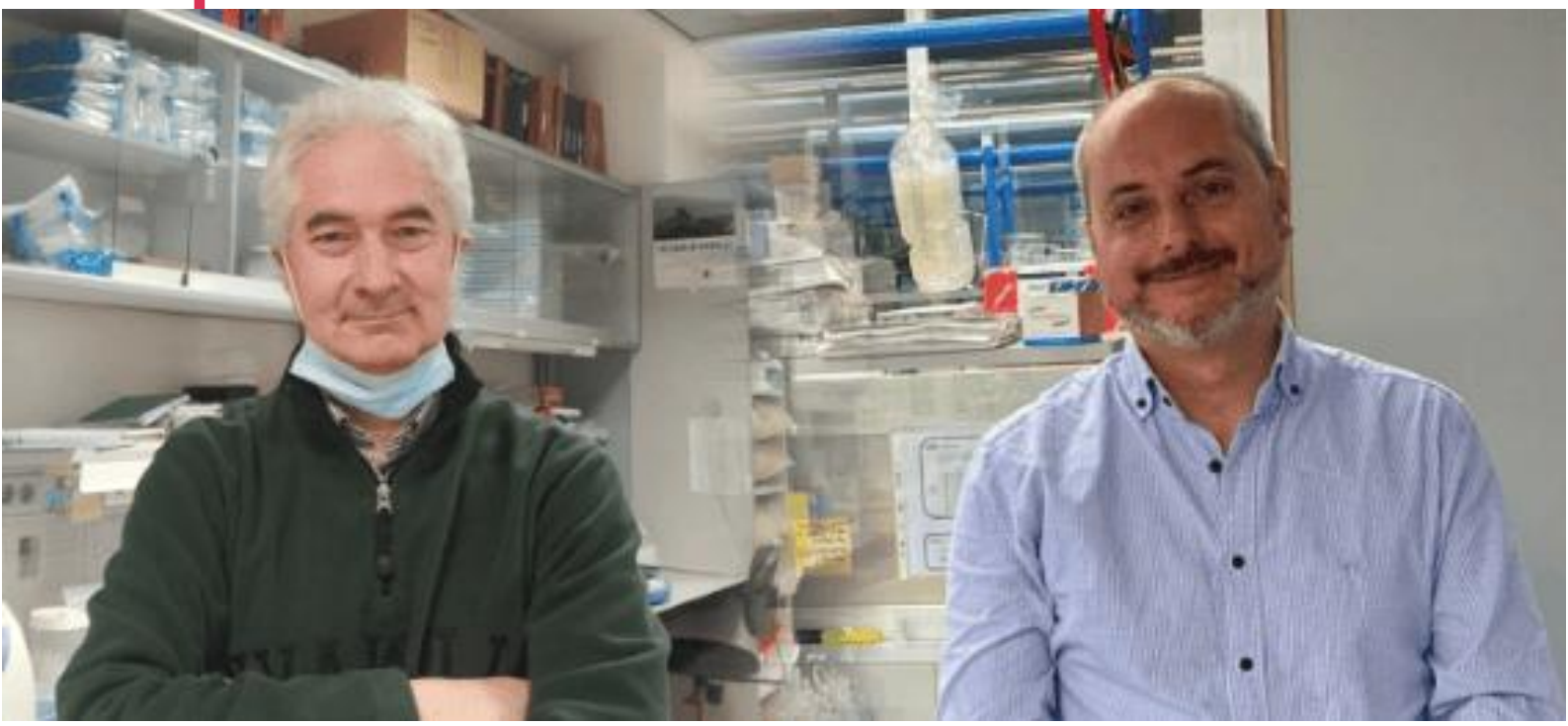
INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Cáncer de Ovario



Investigadores Principales: Dr. Atanasio Pandiella y Dr. Alberto Ocaña.
Instituciones: Centro de Investigación del Cáncer (CIC-CSIC), Salamanca - Complejo Hospitalario Universitario Albacete (CHUA).

Introducción

El cáncer de ovario continúa siendo una de las principales causas de mortalidad por cáncer en mujeres. Aunque su incidencia es menor que la de otros tumores, con aproximadamente 3.700 nuevos casos al año, provoca más de 2.000 fallecimientos anuales.

Cuando se detecta en fases tempranas, el pronóstico suele ser favorable. Sin embargo, con frecuencia se diagnostica cuando la enfermedad ya está avanzada o se ha extendido a otros órganos. Esto se debe, en parte, a que suele aparecer en mujeres de mayor edad, que pueden acudir con menos regularidad a las revisiones ginecológicas. Además, sus síntomas suelen ser poco específicos y pueden pasar desapercibidos hasta etapas avanzadas.

Como consecuencia, muchas pacientes reciben el diagnóstico cuando el tumor es más difícil de tratar y las opciones terapéuticas son limitadas. Por ello, es urgente desarrollar tratamientos más específicos y eficaces para el cáncer de ovario avanzado.

El Proyecto

Una de las líneas de investigación más prometedoras para desarrollar nuevos tratamientos contra el cáncer de ovario consiste en aprovechar el propio sistema inmunitario para atacar el tumor. Dentro de este campo, el equipo está trabajando especialmente en una estrategia conocida como anticuerpos conjugados a fármacos, o ADC, por sus siglas en inglés.

Estos tratamientos combinan un anticuerpo con un fármaco antitumoral. El anticuerpo actúa como un misil teledirigido: reconoce una molécula presente principalmente en la superficie de las células tumorales y transporta el tratamiento directamente hasta ellas. De esta forma, es posible concentrar el efecto del fármaco en el tumor y reducir, en la medida de lo posible, el daño sobre las células sanas.

Este enfoque resulta especialmente interesante en cáncer de ovario, donde uno de los principales retos es encontrar tratamientos capaces de distinguir con precisión entre las células tumorales y las normales. Los doctores Pandiella y Ocaña ya han obtenido resultados prometedores con estrategias similares en cáncer de mama y ahora buscan adaptarlas a este tipo de tumor.

Avances recientes

A lo largo de este proyecto, el equipo de investigadores ha logrado desarrollar nuevas estrategias para dirigir fármacos de forma más precisa contra las células del cáncer de ovario. Actualmente solo existe un ADC aprobado para determinados casos de este cáncer, por lo que encontrar nuevas moléculas hacia las que dirigir estos tratamientos continúa siendo una necesidad importante. Gracias a este proyecto, el grupo ha identificado y estudiado dos posibles dianas: EGFR y CD98hc, proteínas presentes en una proporción elevada de tumores de ovario. Los resultados obtenidos han dado lugar a dos publicaciones científicas y consolidan al grupo de Salamanca como uno de los equipos de referencia en el desarrollo de este tipo de terapias.

Dos nuevas estrategias para dirigir el tratamiento hacia el tumor

En una de las líneas de trabajo, publicada en la revista Neoplasia, los investigadores utilizaron cetuximab, un anticuerpo ya empleado frente a otros tipos de cáncer que reconoce la proteína EGFR. Aunque los tratamientos destinados únicamente a bloquear EGFR no habían mostrado suficiente eficacia en cáncer de ovario, el equipo planteó utilizar esta proteína de una forma diferente: como puerta de entrada para transportar fármacos directamente al interior de la célula tumoral.

Los investigadores unieron cetuximab a distintos fármacos y seleccionaron las combinaciones con mayor actividad. Estos ADC lograron destruir células de cáncer de ovario, frenar el crecimiento tumoral y, en algunos modelos experimentales, reducir el tamaño del tumor y la aparición de metástasis. El tratamiento se acumuló principalmente en el tejido tumoral y no produjo signos relevantes de toxicidad en los modelos estudiados.

El segundo trabajo, publicado en la revista Signal Transduction and Targeted Therapy se centró en CD98hc, una proteína especialmente abundante en muchos tumores de

ovario y asociada con una enfermedad más agresiva. El ADC desarrollado contra esta molécula consiguió reducir el crecimiento tumoral y aumentar la supervivencia en modelos experimentales. Además, mostró actividad frente a células procedentes de pacientes y frente a modelos resistentes a tratamientos habituales, lo que indica que esta estrategia podría conservar su eficacia incluso cuando otras terapias han dejado de funcionar.

Un paso importante hacia tratamientos más precisos

Estos resultados respaldan una idea especialmente relevante: para desarrollar un ADC no siempre es necesario que la molécula reconocida por el anticuerpo sea imprescindible para que el tumor sobreviva. También puede utilizarse simplemente como una especie de puerta de acceso que permita introducir el fármaco en la célula tumoral.

Este enfoque amplía el número de posibles dianas terapéuticas (moléculas contra las que dirigir estos tratamientos) y puede ser especialmente útil en el cáncer de ovario, donde sigue siendo difícil encontrar alteraciones contra las que desarrollar tratamientos dirigidos. Los dos ADC estudiados se encuentran todavía en fase preclínica, pero los resultados obtenidos proporcionan una base sólida para continuar su desarrollo y acercarlos progresivamente a su evaluación en pacientes.

Una de las posibilidades que valora ahora el equipo es estudiar el ADC dirigido contra CD98hc en modelos animales humanizados, que reproducen de manera más fiel algunas características de la enfermedad en las personas. También quieren probar ambos ADC en células obtenidas del líquido ascítico de pacientes cuyo tumor se ha hecho resistente a los tratamientos. Esto permitirá comprobar su actividad en muestras especialmente próximas a la realidad clínica.

CD98hc como posible marcador en sangre

El proyecto también ha abierto una nueva línea de investigación relacionada con la biopsia líquida. El equipo ha observado que CD98hc puede liberarse y detectarse en la sangre y ha desarrollado un ensayo de laboratorio para medir sus niveles.

En el futuro, esta herramienta podría estudiarse como una forma poco invasiva de seguir la evolución de la enfermedad o comprobar si una paciente está respondiendo al tratamiento. No obstante, todavía será necesario analizar muestras de un número suficiente de pacientes para determinar si los niveles de CD98hc reflejan realmente la presencia, la progresión o la respuesta terapéutica del tumor. El equipo también ha observado niveles elevados de esta molécula en cáncer de colon, por lo que su posible utilidad podría extenderse a otros tumores.

Nuevas líneas de investigación

El grupo está estudiando otros ADC que ya se encuentran en ensayos clínicos para distintos tipos de cáncer, con el objetivo de comprobar si también pudieran ser útiles en cáncer de ovario. Asimismo, están investigando inhibidores de las proteínas MAP

quinasas, implicadas en las señales que favorecen el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales.

En conjunto, el proyecto ha permitido desarrollar dos nuevas estrategias dirigidas contra el cáncer de ovario y demostrar su actividad en modelos experimentales y células de pacientes, incluso en situaciones de resistencia a tratamientos previos. Estos resultados sientan una base sólida para seguir avanzando hacia estudios más próximos a la práctica clínica y explorar nuevas formas de seleccionar y monitorizar a las pacientes que podrían beneficiarse de estas terapias. Avanzar en este tipo de tratamientos es especialmente importante en una enfermedad como el cáncer de ovario, que a menudo se diagnostica en fases avanzadas y en la que las opciones terapéuticas siguen siendo limitadas.